

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THESE

N° 1114

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

PETITHORY JEAN - CLAUDE

Né le 2 Décembre 1930 à CREVECOEUR (OISE)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

CONTRIBUTION à L'ETUDE

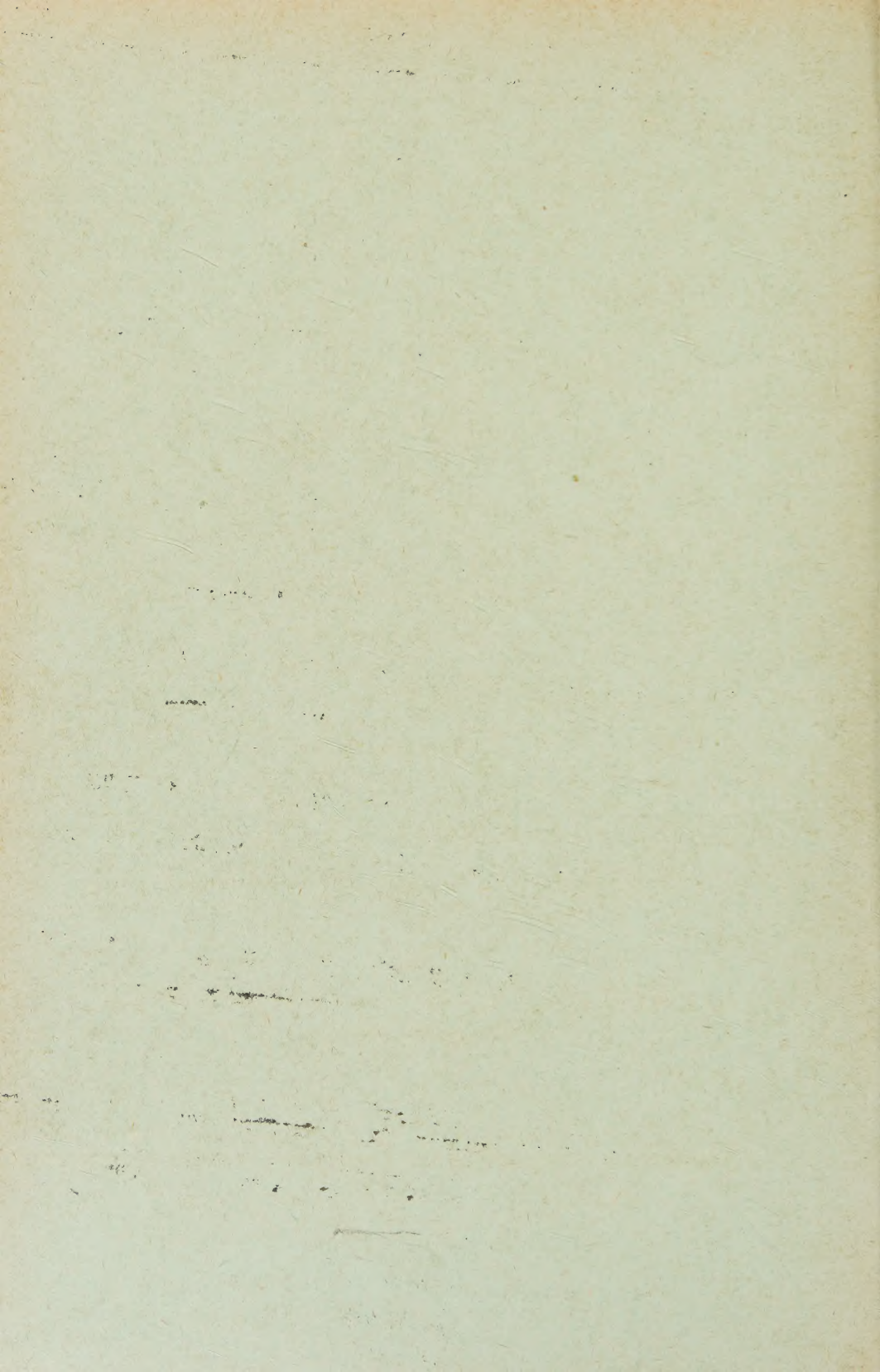
d'une NOUVELLE ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

à

ACTION ANTIANEMIQUE et ANTILEUCOPENIQUE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M A R C H A L

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

PETITHORY JEAN - CLAUDE

Né le 2 Décembre 1930 à CREVECOEUR (OISE)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

CONTRIBUTION à L'ETUDE

d'une NOUVELLE ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

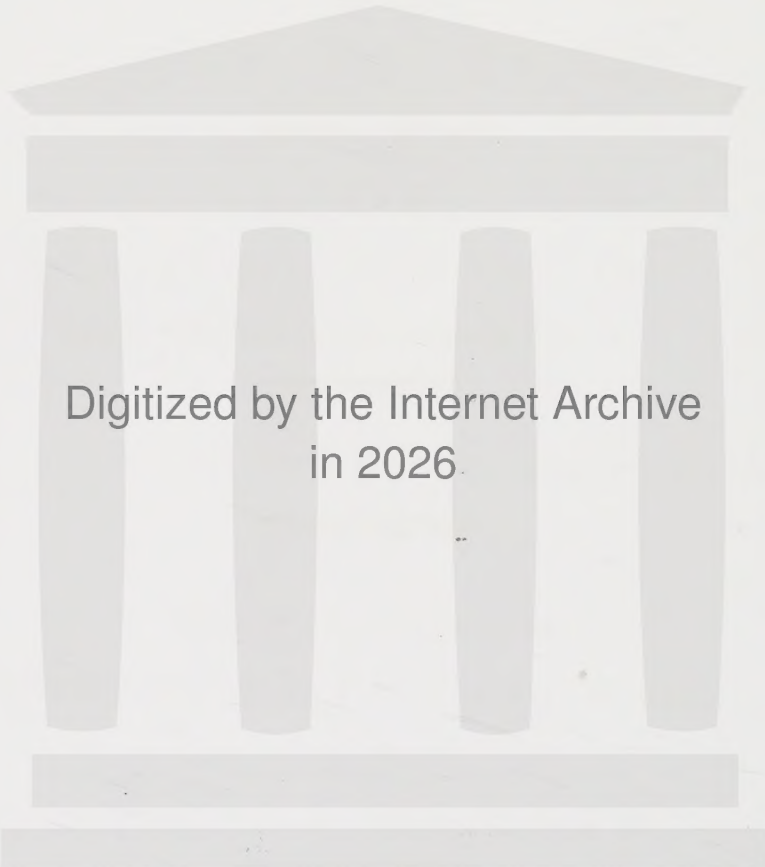
à

ACTION ANTIANEMIQUE et ANTILEUCOPENIQUE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M A R C H A L

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS





Digitized by the Internet Archive
in 2026.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CARNOT (P.),
 CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVASSU (M.), DEBRE (R.), DELBET (P.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.),
 LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (P.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.),
 LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), SANNIE (Ch.),
 SEZARY (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

Doyen : Léon BINET

Membre de l'Institut

Assesseur : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie Médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie Médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.)
	{ Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques Chirurgicales	{ Cochin	QUENU (J.)
	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
	{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurg. réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBICNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire		de CAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de Chirurg. infantile et orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales & de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
	{ Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques Médicales	{ Broussais	DE GENNES (L.)
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique Méd. d'Hydro-climatologie thérapeutique		DEBRAY (G.)
Clinique Médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré		
et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques Obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M.)
	{ Port-Royal	VARANGOT (J.)

Clinique d'Obstétrique et de gynécologie	LANTUEJOUL (P.)
Clinique Ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (G.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULTE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDBLIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie Chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES de CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	{ DELMAS (A.) pr. s. ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)
Anatomie Pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS M.D.P. pr. s. ch. BUSSE (F.) GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	{ NEVOT (A.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) ETTORI (J.) pr. s. ch.
Biochimie médicale	{ DESCREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)

Biologie Médicale
Dermato-syphiligraphie
Embryologie

Histologie

Hydrologie

Hygiène

Maladies Infectieuses

Médecine Légale

Médecine du Travail

Neuro-chirurgie

Neurologie

Obstétrique

Ophthalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pathologie Chirurgicale

Pathologie expérimentale

BOURLIERE (F.)
DUPERRAT (F.)
TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

{ COUJARD (R.)

{ N...

{ N...

{ CORNET (A.)

{ BOYER (J.) pr.s.ch.

{ DEPARIS (M.) pr.s.ch.

{ BASTIN (R.)

{ DEROBERT (L.) pr.s.ch.

{ GAULTIER (M.)

{ HADENGUE (A.)

{ ALBAHARY (C.)

{ DAVID (M.)

{ LHERMITTE (F.)

{ GRASSET (J.)

{ LE LORIER (C.)

{ LEPAGE (F.)

{ MERGER (R.)

{ MORIN (P.)

{ RAVINA (J.)

{ ROBÉY (M.)

{ BRECEAT (P.)

{ DESVIGNES (P.)

{ JUDET (R.)

{ AUBRY (M.)

{ MADURO (R.)

{ BRUMPT (L.G.)

{ CHABAUD (A.)

{ ABOULKER (P.)

{ BARCAT (J.)

{ BAUMANN (J.)

{ CAUCHOIX (J.)

{ DUBOST (C.)

{ FAUREL (J.)

{ FLABEAU (F.)

{ GERMAIN (A.)

{ GOSSET (J.)

{ LAURENCE (G.)

{ LORTAT-JACOB (J.)

{ MATHEY (J.)

{ OLIVIER (Cl.)

{ POILLEUX (F.)

{ THOMERET (G.)

{ VERNE (J.M.)

{ LOEPER (J.)

{ MAURICE (P.)

Pathologie médicale

Pédiatrie

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo-Phtisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

{ BOUDIN (C.)
{ BOUVIER (J.B.)
{ BRICAIRE (H.)
{ BRISSAUD (H.)
{ CASTAIGNE (P.)
{ CONTE (M.)
{ DEROT (M.)
{ DOMART (A.)
{ LAMOTTE (M.)
{ LAROCHE (C.P.)
{ MACREZ (C.)
{ MILLIEZ (P.)
{ PEQUIGNOT (H.)
{ PERRAULT (M.)
{ RAMBERT (P.)
{ ROYER (P.)
{ THIEFFRY (St.)
{ TURIAT (J.)
{ WOLFROMM (R.)
{ N...

{ JOSEPH (R.)
{ MOZZICONACCI (P.)
{ POLONOVSKY (Cl.)
{ CHEYMOL (J.)pr.s.ch.
{ LEVY (Mlle J.)pr.s.ch.
{ BARJETON (D.)pr.s.ch.
{ PARROT (J.) pr.s.ch.
{ DEJOURS (P.)
{ DJOURND (A.)pr.s.ch.
{ GOUGEROT (L.)
{ KREIS (B.)
{ PICHOT (P.)
{ MICHAUX (L.)
{ DELBARRE (F.)
{ CERNEA (P.)
{ CHAPUT (Mme A.)
{ CHASSAGNE (P.)
{ KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES de COURS de CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.) HUGUET (J.) LEGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)
Clinique médicale	{ DREYFUS (Gilbert) HAQUENAU (J.)pr.s.ch. KOURILSKY (R.) MARCHAL (G.) DE SEZE (S.) MAYER (M.) OFFRET (G.) LAPLANE (R.) BARUK (H.)
Clinique neurologique	
Clinique obstétricale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique pédiatrique	
Clinique psychiatrique	

=====

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL(J.)
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction ... M. le Dr. HAHN (A.)
Conservateur Mlle GOICHON (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en-
tend leur donner aucune approbation ni improbation.

=====

A MA MERE ,

A MON PERE ,

A MA SOEUR ,

A MES AMIS .

A MON PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur G. M A R C H A L
Professeur de Clinique des Maladies du Sang,
Médecin de l'Hôpital BROUSSAIS .

INTRODUCTION

L'association thérapeutique que nous allons étudier comporte trois dérivés propanoïques, ainsi que du fer; utilisée par voie orale, sa composition est la suivante :

Benzimidazyl 1-(bêta Pyridyl carbonamide) -2 propanoïque	25 mg
Bis-thiopropanoate de calcium	.55 mg
Cobaltithiopropanoate de sodium	2.25
Fer réduit par l'hydrogène	100

Nous l'appellerons par abréviation de chacune de ses initiales B.B.C.F.

Une association voisine, constituée de :

Benzimidazyl 1-(bêta Pyridyl carbonamide) -2 propanoïque	50 mg
Thiolpropanoate de sodium	100
Cobaltithiopropanoate de sodium	4.5

(B.T.C. par abréviation)

en ampoules de 5 ml a déjà été étudiée d'une manière approfondie en France par les Docteurs BÉTOURNE (1) et WAHL (2-3) et à l'étranger, principalement en Italie, par les Docteurs MAGISTRETTI (4), ARRIGO RE et TIBALDI CHIESA (5).

De la lecture de leurs travaux, on peut conclure que le B.T.C., de toxicité nulle aux doses thérapeutiques, possède, sur le plan pharmacodynamique, une action "simil B 12" vérifiée par l'activité antianémique sur le rat traité à la phénylhydrazine,

sur le plan clinique, une action indiscutable sur les lignées rouges et blanches,

activité nette dans l'Anémie de BIERMER

activité réparatrice dans les anémies et leucopénies consécutives à l'emploi de la moutarde à l'azote, de la radiothérapie, de la chrysothérapie, de l'antibiotithérapie et de la P.A.S. Thérapie,

activité dans les anémies et leucopénies consécutives à des maladies microbiennes et virales.

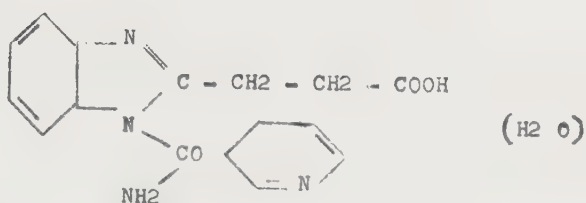
L'intérêt de cette association thérapeutique (B.T.C.) a conduit à la forme orale (B.B.C.F.) par adjonction de fer et de calcium.

Nous allons en faire successivement l'étude chimique, toxique, pharmacodynamique et clinique.

ETUDE CHIMIQUE

e BENZIMIDAZYL 1-(BETA PYRIDYL CARBONAMIDE) 2-PROPANOÏQUE :

répond à la formule développée :



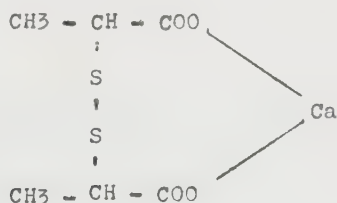
Il possède un point de fusion de 136°. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches solubles dans l'eau, l'alcool et insolubles dans l'éther. Il a, en outre, la particularité de posséder un grand pouvoir édulcorant qui permet de le percevoir dans l'eau distillée à une dilution d'un millièrme.

Il possède une grande analogie structurale avec un des éléments résultant de l'hydrolyse prolongée (acide chlorhydrique 6 heures à 100°) de la Vitamine B 12 (8.9.10.11) le 5-6 diméthyl benzimidazole de formule suivante :



Le BIS-THIOPROPANOATE de CALCIUM :

répond à la formule :



Il résulte de la combinaison de deux molécules d'acido

ETUDE DE LA TOXICITÉ (+)

- TOXICITE du BENZIMIDAZYL 1-(BETA PYRIDYL CARBONAMIDE) 2 PROPANOÏQUE :

L'expérimentation sur le lapin et la souris a montré une absence de toxicité jusqu'à des doses de 1 g par kilogramme de poids. Il est difficile d'aller plus loin, étant donné alors l'importance des doses injectées - la marge thérapeutique est donc énorme.

- TOXICITE du BIS-THIOPROPANOATE de CALCIUM :

Le Bis-thiopropanoate de calcium, sous l'effet de l'acidité gastrique, en présence de fer, se transforme en thiolpropanoate de calcium. En effet, sur dix lapins albinos, sous anesthésie générale, est pratiquée une laparotomie avec incision gastrique, après légère ligature duodénale pour éviter les réactions possibles avec les sucs pancréatiques et duodénaux. Après lavage et mise en place d'une sonde est introduit un comprimé de B.B.C.F. Après trente minutes, on sépare l'estomac et l'on dose les fonctions thiol, ce qui permet de constater que le bis-thiopropanoate s'est transformé pour 95 % en thiolpropanoate.

La toxicité du Thiolpropanoate de sodium est relativement faible. Aucune lésion à l'autopsie après injection intrapéritonéale de doses variant de 1 à 500 mg par kilogramme chez la souris. L'injection de 1 gramme par kilogramme a entraîné la mort de deux souris sur trois après des accès d'agitation violente avec hyperthermie et prostration, accès de type épileptoïde. L'origine de ces crises a pu être déterminée chez le lapin, où, après injection de thiolpropanoate de sodium à la dose de 500 mg par kilogramme, la glycémie a subi une chute brusque et rapide.

La dose létale/50 a par ailleurs été déterminée, elle est de 735 milligrammes par kilogramme de souris.

(+) - Nous devons à Messieurs DUMESNIL et FIQUET les principaux éléments de cette étude, ainsi qu'une importante documentation, ce dont nous les remercions ici.

- TOXICITE du COBALTITHIOPROPANOATE de SODIUM :

Trois lots de dix souris ont reçu une injection de :

- 331 mg de complexe, soit 40 mg de cobalt/Kg pour le premier lot,
- 663 mg de complexe, soit 75 mg de cobalt/kg pour le second lot,
- 1 g. de complexe, soit 110 mg de cobalt/kg pour le troisième lot

Aucune souris n'a succombé. Par contre, il a été observé une phase dépressive faisant place à une vaso-dilatation particulièrement nette au niveau des oreilles, dont les veines apparaissent rouges et gonflées, cependant que les animaux se grattaient intensément, témoignant ainsi du prurit dû à la vaso-dilatation.

Pour plusieurs auteurs américains (12), les sels de cobalt seraient indiscutablement dangereux à employer en thérapeutique et pour cette raison à rejeter bien qu'ils leur reconnaissent une activité antianémique, notamment dans l'anémie du Mal de BRIGHT. CROSBY (12) et HEINKE (12) signalent une toxicité possible en cas de cure prolongée. Par contre, BERKMAN signale qu'il n'a eu aucune lésion toxique, aucune intolérance rénale, ni modification tensionnelle après l'administration chez des malades de 100 mg par jour de chlorure de cobalt pendant un mois et plus;

mais il est important de retenir que le produit généralement employé par ces auteurs est justement le chlorure de cobalt.

Marcel LECEAI (13), dans sa thèse de pharmacie, fait l'étude de la toxicité des sels de cobalt et les range ainsi, en considérant la dose léthale 50 du sel, en gramme par Kilogramme de souris ou de cobaye :

Dithiodiglycolate	0.096
Acétate	0.125
Chlorure	0.155
Sulfate	0.195
Nitrate	0.205
Lactate	0.215
Camphresulfonate	0.345
Phénylpropionate	0.375
Phénylacétate	0.275

Il est aisé de constater que le chlorure de cobalt dont la dose léthale est de 0.155, et le cobaltithiopropanoate de sodium dont la dose léthale est supérieure à 1 gramme ne présentent aucune comparaison quant à leur toxicité et cela sans faire intervenir les doses employées :

100 mg pro die pour le chlorure

10 mg environ pour le cobaltithiopropionate de sodium

L'élimination rapide par voie urinaire du cobalt a été vérifiée :

deux heures après l'injection 25 %

quatre heures après l'injection 45 %

pour le complexe, chiffre voisin de ceux trouvés par LE GOFF et MASCHERPA(14 - 15 - 16) pour les différents composés cobaltiques.

Cette élimination très importante ne fait pas entrer en ligne de compte les autres émonctoires et permet de conclure que, contrairement au fer, dont il se rapproche beaucoup sur le plan chimique, le cobalt ne s'accumule pas dans l'organisme, surtout sous cette forme complexée.

L'absence de toxicité du fer à la dose employée est trop classique pour qu'il soit utile d'y revenir.

(CHEVALLIER 17 - Jean BERNARD 18 - CAZAL 11)

[illegible]

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

- ACTION HEMOPOÏETIQUE :

C'est l'action la plus intéressante de cette association dont les principaux constituants dérivent de substances d'hydrolyse de la Vitamine B 12.

Le rôle hémopoïétique du cobalt est connu depuis les travaux initiaux de PITTINI et MESSINA en 1899 (19) sur la polyglobulie expérimentale du lapin par absorption per os de chlorure de cobalt et depuis qu'a été découverte l'existence d'anémie cobaltoprive chez le bétail "coast disease" par FILMER (20), enfin plus récemment son action dans des cas d'aplasie chronique de la série érythrocytaire (SEAMAN et KOLER, 21) et dans la Thalassémie (BERK 22 - CROSBY 12).

L'étude de l'action des différents composants du B.T.C. sur l'hématopoïèse a été faite par MAGISTRETTI (4). Pour cela, il a pris des rats auxquels il a injecté 5 mg de phénylhydrazine pour 100 gr. de poids corporel pendant quatre jours provoquant ainsi une anémie.

Il a obtenu les résultats suivants :

Produit employé & Doses	Hématies en millions par mm ³ avant le traitement	Hématies après 4 jours de phé- nylhydrazine	Hématies après cinq jours de traitement	Augmenta- tion des hématies (4 - 3)
Vit. B12 0.5 y/rat	10.2	7.1	10.7	3.8
Vit. B12 0.12 y/rat	12	6.8	10.7	4.1
Thiopropanoate de sodium 1 mg/rat	12.8	8.4	8.8	0.4
Benzimidazol 1 mg/rat	11	7	10.4	3.4
Cobaltithiopropanoate de sodium 100 y/rat	12	7.5	11.8	4.1
Les trois derniers ensemble	10.1	6.8	13.2	6.8
Contrôle	11.5	7.5	9	1.7

N.B. - Chaque chiffre représente la moyenne des expériences faites sur 4 rats.

L'on constate donc que le Thiolpropanoate de sodium est sans action sur la lignée rouge,

que le Benzimidazol et le Cobaltithiopropanoate de sodium ont une excellente action.

Si l'on rapporte les chiffres obtenus à l'échelle humaine : 100 y de Vitamine B 12 et 200 mg de Benzimidazol (soit la dose contenue dans quatre comprimés) ont une action similaire - l'action simultanée des trois complexes étant nettement supérieure.

- ACTION VASCULAIRE :

L'ion cobalt est vaso-dilatateur par action périphérique directe et action centrale (13) - propriété qui a reçu une application thérapeutique directe dans le traitement des artérites (23). Cette action a été retrouvée pour le cobaltithiopropanoate de sodium lors des essais sur la souris (étude de la toxicité).

- ACTION SUR le PANCREAS et la GLYCEMIE :

Le Bis-thiopropanoate de calcium a une action hypoglycémisante nette et nous avons vu qu'avec de très fortes doses, sans rapport avec les doses thérapeutiques, l'animal d'expérimentation succombait par hypoglycémie.

L'ion cobalt par ailleurs agit directement sur le pancréas, non seulement sur les cellules sécrétrices de glucagon dont il provoque, à fortes doses, la vacuolisation et la dégranulation réversible, mais aussi et surtout par la néoformation des seules cellules β sécrétrices d'insuline, à partir des cellules exocrines avec des doses modérées comme l'a récemment montré VAN CAMPENHOUT (24 - 25 - 26).

ETUDE CLINIQUE

L'essai clinique du B.B.C.F. a été fait à la consultation de la Clinique des Maladies du Sang de la Faculté de Médecine de PARIS par le Professeur Paul CHEVALLIER et son Assistant le Docteur BILSKI-PASQUIER.

Tous les malades ont pris chaque jour par la bouche quatre comprimés de B.B.C.F. - deux au début de chaque repas (à l'exception d'un seul malade signalé plus loin chez lequel la dose fut portée à huit comprimés).

1^{ère} CATEGORIE de MALADES :

Les JEUNES AVEC PETITES ANEMIES

A.- Anémies légères normochromes et normocytiques chez les malades ayant une cuti-réaction tuberculinique négative ou banalement positive :

1° - CONVALESCENTS BANAUX

Obs.1

Monsieur B.D. ... 29 ans. Après une affection d'allure grippale, asthénie durable avec anémie modérée.

Globules rouges : 3.950.000 (les appareils de numération employés à la Clinique des Maladies du Sang donnent un chiffre de 5.000.000 chez les sujets normaux.

Normochromie

Valeur globulaire : 0,95

Très légère dysmorphie globulaire

Globules blancs : 12.000 dont 66 % de neutrophiles.

Après quatre semaines de traitement, le malade se sent beaucoup mieux et demande à reprendre son travail.

Globules rouges : 4.800.000

Valeur globulaire : 0,97

Hématies normales et globules blancs : 7.700 dont 62 %
de neutrophiles.

Obs. 2

Mademoiselle A.Z., femme de ménage, 21 ans.
Convalescente de pneumonie de la base droite ;
pâleur, fatigue générale, appétit médiocre.

Globules rouges : 3.500.000

Valeur globulaire : 0,90

Légère poikilocytose et polychromasie

Globules blancs : 7.200 - neutrocytes : 76

Le reste de l'examen étant normal

Après quatre semaines de traitement : bon appétit,
disparition de la pâleur, reprise presque complète
des forces :

Globules rouges : 4.400.000

Valeur globulaire : 0,92

Retour à la normale des hématies

Globules blancs : 6.000 dont 55 polynucléaires
neutrophiles.

Obs. 3

Madame S./L. 24 ans. Après fausse-couche et curetage
asthénie et pâleur persistantes; règles faibles
deux mois après.

Globules rouges : 3.700.000

Valeur globulaire : 0,85

Légère dysmorphie globulaire rouge

Moëlle osseuse modérément exatérée pour ce qui est
de la série rouge (40 hématies nucléées contre 100
leucocytes).

Globules blancs du sang 10.000 dont 72 polyneutro-
philes

Après cinq semaines de traitement, état remarqua-
blement amélioré, couleur normale des muqueuses,
disparition de la fatigue, retour des règles à une
quantité normale. Le traitement a été continué en -
core un mois, mais il n'a pas été fait de nouvelle
numération.

Obs. 4, 5, 6 et 7

Ces quatre observations que nous ne détaillons pas
concernent toutes des jeunes femmes atteintes d'ané-
mie modérée à la suite de fausse couche provoquée et
de curetage. Ces observations étant semblables à la
précédente, nous croyons superflu d'en donner le
détail.

Il est assuré que de telles anémies ont une tendance spontanée à la guérison par le repos et la bonne alimentation, mais ces amldes sont souvent anorexiques, restent sub-fébriles, et les conditions sociales rendent difficiles un repos complet et prolongé. Quelques semaines de traitement par les comprimés de B.B.C.F. ont manifestement favorisé l'amélioration.

Par comparaison avec une série de cas analogues, mais non traités, la recoloration, l'appétit et les forces au point de vue clinique, l'augmentation des globules rouges et la diminution de la polynucléose neutrophile ont été nettement plus rapides chez les malades traités.

2° - CONVALESCENTS DE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE OU D'UNE AUTRE
MALADIE ENTRAINANT DE LA NEUTROPENIE.-

Obs. 8.-

Monsieur J.B., 26 ans, Etudiant en médecine.

Mononucléose infectieuse typique avec faible anémie.

Globules rouges : 4.300.000 mais avec leucocytose forte : 32.000 et neutropénie (entre 32 et 15 %)

Réaction de PAUL & BUNNEL positive

Des antécédents de tuberculose pulmonaire d'ailleurs parfaitement cicatrisés incitent à rejeter la cortico-thérapie, malgré l'asthénie intense et la persistance d'une neutropénie importante.

Traitement, trois semaines : amélioration remarquable mais non complète de l'asthénie. Le malade retrouve le goût du travail, mange bien ;

- Le nombre des leucocytes tombe à 7.000
- Les neutrocytes remontent à 52 %
- Globules rouges : 4.400.000

Obs. 9

Mademoiselle F.P. 22 ans, Secrétaire. Céphalalgique habituelle. Intoxiquée par un produit complexe contenant entre autres drogues du pyramidon.

Grande aneutrie : 1 à 3 neutrophiles aux deux premiers examens.

C'est typiquement une agranulocytose telle que l'a découverte WERNER-SCHULTZ.

Au bout d'une semaine, les neutrophiles sont remontés à 30 % mais tendent à rester en plateau, la fatigue persiste, l'apparition d'une angine et d'une stomatite incite à traiter pendant quelques jours par Pénicilline, puis le traitement par B.B.C.F. est institué quinze jours. Complète guérison :

Globules rouges : 4.600.000

Normochromie et normocytose

Globules blancs : 7.000

Neutrophiles 70 %

B.- Anémie normochrome chez les malades présentant une cuti-réaction tuberculinique nettement positive, quelquefois même phlycténulaire :

Il s'agit d'anémie modérée, inexpliquée. Les radiographies pulmonaires sont normales ou tout au moins sans trace de lésion évolutive parenchymateuse; fatigue générale, inappétence.

Obs. 10

Monsieur J.C. 23 ans, employé d'octroi.

Radiographie pulmonaire : calcification sous-claviculaire droite homogène; tomographies normales.

Globules rouges : 3.800.000 puis 3.700.000

Normochromie et Normocytose

Valeur globulaire : 0.96. Légère dysmorphie globulaire

Leucocytes : 12.500 dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

Traitement un mois par les comprimés de B.B.C.F. reprise de l'appétit, disparition de la pâleur :

Globules rouges : 4.700.000

Valeur globulaire : 0.90

Leucocytes : 7.400

Neutrocytes : 60 %

On continue le traitement.

Obs. 11

Mademoiselle D.V. 22 ans, Infirmière stagiaire.

Fébricule, asthénie, anémie à 4.000.000

Valeur globulaire : 0.90

Leucocytes : 11.500

Neutrocytes : 79 %

L'image pulmonaire est en faveur d'une adénopathie trachéo-bronchique gauche avec quelques tractus intra-parenchymateux. Pas d'excavation aux tomographies, bacilloscopies répétées négatives. Traitement d'un mois par B.B.C.F.

Globules rouges : 4.620.000

Valeur globulaire : 0.96

Leucocytes : 7.000

Polyneutrophiles : 64 %

2^{ème} CATEGORIE de MALADES :

Les SUJETS dans la FORCE de l'AGE et Les SUJETS AGES

A.- CONVALESCENTS BANAUX :

Six malades ont été traités : convalescents d'angine, de grippe, de bronchite aiguë ou de pneumonie bâtarde. Au début, ces malades avaient en moyenne 4.000.000 de globules rouges avec normochromie et normocytose, une asthénie intense et peu d'appétit.

Après quinze à trente jours, amélioration très nette sans qu'aucun nouvel examen de sang ait été fait, les résultats cliniques ayant paru suffisants.

B.- GRANDES ANEMIES :

1° - ANEMIES NORMOCHROMES.-

On sait que les anémies normochromes "idiopathiques" sont souvent les plus difficiles à guérir.

Madame H.P., 26 ans, ouvrière du textile, est anémique depuis quatre ans. Les chiffres globulaires varient entre 3.500.000 et 4.100.000 avec une moelle osseuse un peu trop riche en éléments nucléés de la série rouge, le plus souvent 35 à 40 % mais une fois 50 % d'hématies nucléées contre 100 globules blancs, leucocytose variable de 6.000 à 12.000 avec équilibre leucocytaire à peu près normal (sauf une fois 78 % de polynucléaires). Les règles durent peu et sont à peine teintées, asthénie, anorexie.

Ont été essayées successivement chez elle, les extraits de foie, la Vitamine B 12, le fer à doses assez fortes et nombre de spécialités. Les résultats n'ont jamais été sensibles.

Après un mois de prise de comprimés B.B.C.F., la malade étant toujours maintenue au repos, l'amélioration est nette; retour de l'appétit, des forces, les règles ont duré trois jours et les globules rouges sont montés à 4.400.000.

2° - ANEMIES HYPERCHROMES

Le B.B.C.F. n'a pas été essayé.

3° - ANEMIES HYPOCHROMES IDIOPATHIQUES ou par HERNIE DIAPHRAGMATIQUE :

Deux grandes anémies hypochromes :

- l'une avec 5,000,000 de globules rouges, mais 0,50 de valeur globulaire.

l'autre avec 3,200,000 de globules rouges et valeur globulaire à 0,67

ont été mises en traitement.

Au bout d'un mois, bien que les malades aient dit se sentir nettement mieux, il n'y a pas eu d'augmentation significative de la valeur globulaire.

Dans un troisième cas, malade atteinte d'anémie hypochrome par hernie diaphragmatique, mais inopérable en raison de son obésité et qui tolérerait mal les grosses doses de fer, il a été donné du B.B.C.F. à la dose de huit comprimés par jour.

La tolérance a été bonne et la valeur globulaire au bout d'un mois avait augmenté d'une façon significative. Le traitement est pour - suivi.

COMMENTAIRES

De cette étude clinique, un premier enseignement se dégage d'emblée : l'excellente tolérance à la médication administrée, non seulement le traitement a pu être effectué sans interruption dans tous les cas, mais aucun malade ne s'est plaint de manifestations pathologiques qui aient pu être, à un degré quelconque, rattachées à la thérapeutique, ce qui est en concordance avec la faible toxicité expérimentale du produit.

L'activité sur l'état général a toujours été manifeste : disparition de l'asthénie, retour de l'appétit notamment.

Mais c'est l'action sur les lignées sanguines rouges et blanches qui doit surtout retenir l'attention.

Dans plusieurs des cas, le B.B.C.F. a simplement aidé à la réparation d'anémies minimes de la convalescence, anémies qui certes ne seraient réparées sans aucune thérapeutique. On peut donc tout au plus dire que ces anémies se sont sans doute réparées plus vite et mieux que si on les avait laissées évoluer spontanément, mais on peut dire aussi qu'elles se sont réparées aussi vite et aussi bien que si elles avaient été traitées par des injections répétées et abusives de Vitamine B 12.

Par ailleurs, toujours pour la lignée rouge, nous retenons l'action dans un cas d'anémie normochrome modérée, l'action limitée dans les anémies hypochromes, action limitée qui peut être en rapport avec le fait qu'il s'agissait de malades présentant des hernies diaphragmatiques qui continuaient sans doute leurs hémorragies occultes.

Mais c'est surtout sur la lignée blanche (Observations 8 et 9) que l'activité du produit a été nette et particulièrement intéressante étant donné la grande pauvreté en médication antileucopénique.

CONCLUSIONS

L'association thérapeutique étudiée comporte trois dérivés propanoïques et du fer, utilisés par voie orale. Elle se compose de :

- Benzimidazol 1-(bêta Pyridyl) carbonamide) -2 propanoïque... 25 mg
- Bis-thiopropanoate de calcium 55 mg
- Cobaltithiopropanoate de sodium 2,25
- Fer réduit par l'hydrogène 100 mg

Nous avons vu qu'elle était d'une toxicité nulle aux doses thérapeutiques, qu'elle possédait une activité pharmacodynamique "simil B 12".

L'étude clinique faite dans le service du Professeur CHEVALLIER a montré son activité, aussi bien sur les anémies que sur les leucopénies, dans des cas d'anémies de convalescents des maladies infectieuses, d'anémies normochromes et hypochromes, de leucopénies.

Quoique son action, qui pourrait être intéressante dans certaines affections plus rares, telles l'anémie aplasique et la thalassémie soit encore à préciser, elle paraît déjà d'un intérêt thérapeutique certain.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'ACADEMIE de PARIS :

J. SARRAILH

Le DOYEN de la FACULTE
de MEDECINE de PARIS :

Léon BINET

Le PRESIDENT de la THESE :

G. MARCHAL

BIBLIOGRAPHIE

- | | |
|---|---|
| 1.- <u>C. BETOURNE</u> | Le Médecin Libre - Août 1957 - 31ème année - N°8 |
| 2.- <u>WAHL</u> | Gazette des Hôpitaux - Décembre 1956 - N°34 |
| 3.- <u>WAHL</u> | Bulletin Médical 1957 - Vol.71 N°1 |
| 4.- <u>MAGISTRETTI</u> | Atti della Società Lombarda di scienze mediche e biologiche - Vol.10 - Fasc.3 - 1955 |
| 5.- <u>ARRIGO RE et</u>
<u>TIBALDI CHIESA</u> | Atti della Società Lombarda di Scienze mediche e biologiche - Vol. 11 - Fasc. 1 - 1956 |
| 6.- <u>LEBEAU-COURTOIS</u> | Pharmacie Chimique |
| 7.- <u>HAZARD</u> | Traité de Pharmacologie |
| 8.- <u>CHEYMOL</u> | Produits Pharmaceutiques - Sept. 1956 - Vol.11 - N°9
Oct.1956 - Vol.11 - N°10 |
| 9.- <u>G.HAGEMAN</u> | Produits Pharmaceutiques - Déc.1953 - Vol.8 - N°12 |
| 10.- <u>R.WOLF</u> | Exposés annuels de Biochimie Médicale 1952 |
| 11.- <u>CAZAL</u> | Erythrocytes et erythropathies |
| 12.- <u>BERMAN</u>
<u>CARTWRIGHT</u>
<u>CROSBY</u>
<u>HEINKE</u>
<u>JACOBSEN</u>
<u>MOORE</u>
<u>WINTERS ROBE</u> | Blood 1953 T.8 - Panels in Therapy |
| 13.- <u>Marcel LECEAI</u> | Sur le rôle joué par l'acidité des sels de cobalt dans quelques-unes de leurs propriétés pharmacodynamiques - Thèse Pharmacie |
| 14.- <u>LE GOFF</u> | Compte-rendu Académie des Sciences 1927 - 97 - 21 |
| 15.- <u>LE GOFF</u> | Compte-rendu Société de Biologie 1927 - 96 - 155 |

- 16.- MASCHERPA Archives internationales de Pharmacodynamie
1931 - 40 -472
- 17.- CHEVALLIER Histoire de la Médecine
- 18.- Jean BERNARD Maladies du Sang
- 19.- PITTINI et MESSINA - Archives de Pharmacologie et thérapie - 1899
- 20.- FILMER Journal Vétérinaire d'Australie 7 - 1
- 21.- SEAMAN et TROLER Acta Hematologica 1953 - 9 - 153
- 22.- BERK et COLE New England Journal Med. 1949 - 240 - 754
- 23.- LARAPARERE Gazette médicale de France - Mai 1955 - T.62 - N°9
- 24.- VAN CAMPENHOUT Compte-rendu Société Biologie - Juin 1951 - T.CXLV
N°11 - 12
- 25.- VAN CAMPENHOUT Compte-rendu Société Biologie - Janv. 1954
T. CXLVIII - N°1 - 2
- 26.- VAN CAMPENHOUT Compte-rendu Société Biologie - Mars 1955 -
T.CLIX N°5-6.
-

